

Etudes pronostiques : analyse, interprétation

Dr Julien Mancini

julien.mancini@univ-amu.fr

UMR1252 *Sciences Economiques & Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale*

Faculté de Médecine de Marseille, Aix-Marseille Université

Plan

- I. Analyse des données censurées
- II. Interprétation des études pronostiques

Analyse des données censurées

Introduction

- **Méthodes d'analyse** ≠ type d'enquête

- Critère de jugement particulier

- = Délai de survenue

- = de tout événement : binaire, aléatoire (non récurrent)

- **Décès+++ (analyse de « survie »)**

- Passage au stade SIDA d'un sujet VIH+

- Survenue d'une récurrence d'infarctus

- Apparition d'une métastase après traitement d'un cancer

- Disparition de symptômes dépressifs

- Etc.

Utilisation croissante *(Horton NEJM 05)*

Table 1. Statistical Content of Original Articles in the *New England Journal of Medicine* over Time.

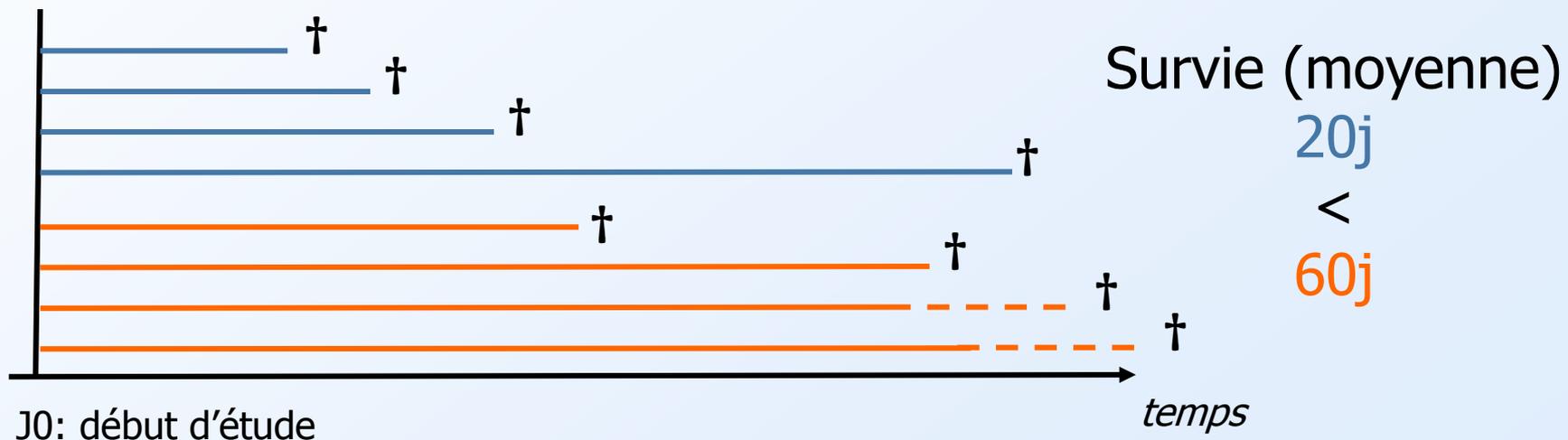
Statistical Procedure	Original Articles Containing Methods		
	1978–1979	1989	2004–2005 <i>number (percent)</i>
No statistical methods or descriptive statistics only	91 (27)	14 (12)	39 (13)
t-Tests	147 (44)	45 (39)	80 (26)
Survival methods	36 (11)	37 (32)	190 (61)
Multiple regression	15 (5)	16 (14)	160 (51)

Évènement

- Le + souvent : Décès = oui/non
- Toute var. binaire
 - événement dont on suit la survenue au cours du temps :
 - Rechute
 - Complications
 - ...
- Peut aussi être une var. quantitative dichotomisée qui franchit un seuil déterminé:
 - $T4 < 600/\text{mm}^3$
 - ...

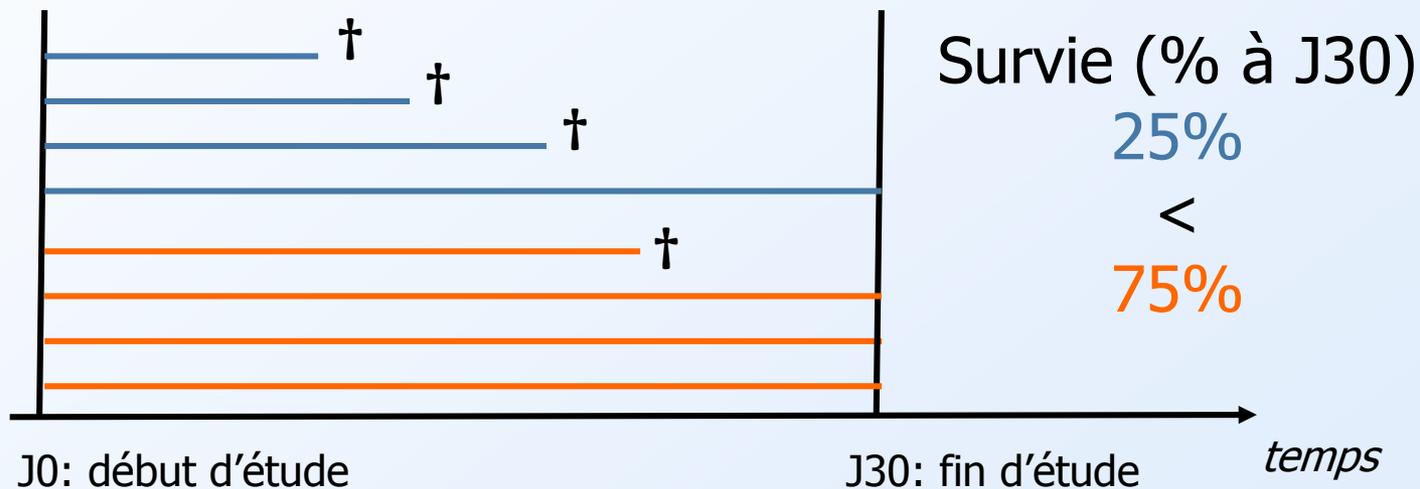
Expérience 1

- Survie de 200 rats exposés à 2 « carcinogènes »
 - J0 : Injection du produit chimique A ou B
 - Suivi complet de tous les rats
 - Jusqu'au décès
 - Aucun perdu de vue



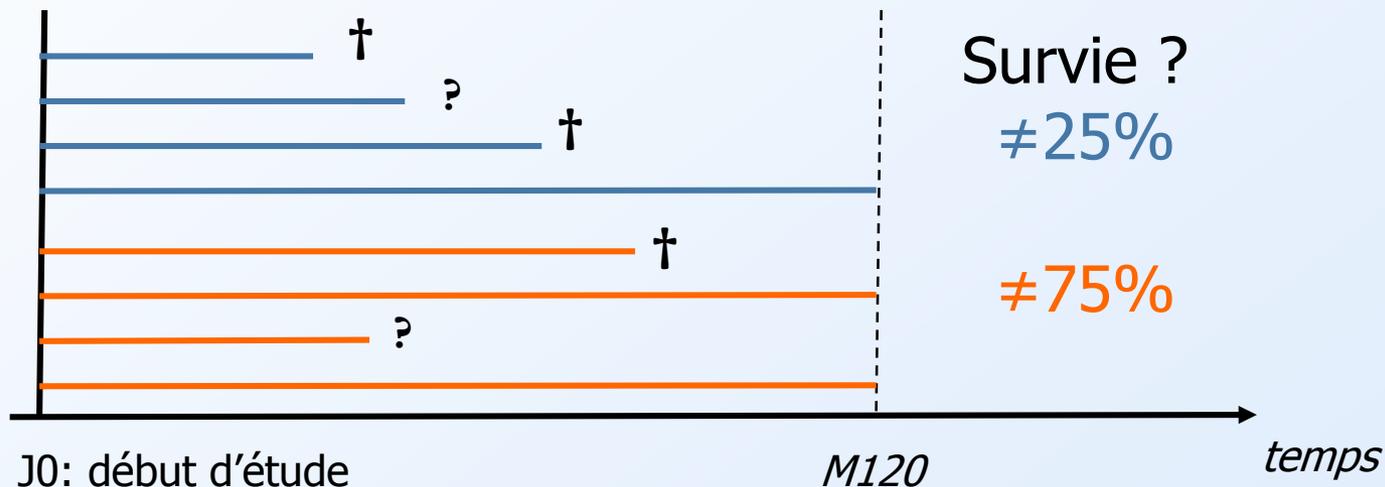
Expérience 2

- Survie de 200 rats exposés à 2 « carcinogènes »
 - J0 : Injection du produit chimique A ou B
 - Suivi complet de tous les rats
 - Pendant une période définie (1 mois)
 - Aucun perdu de vue



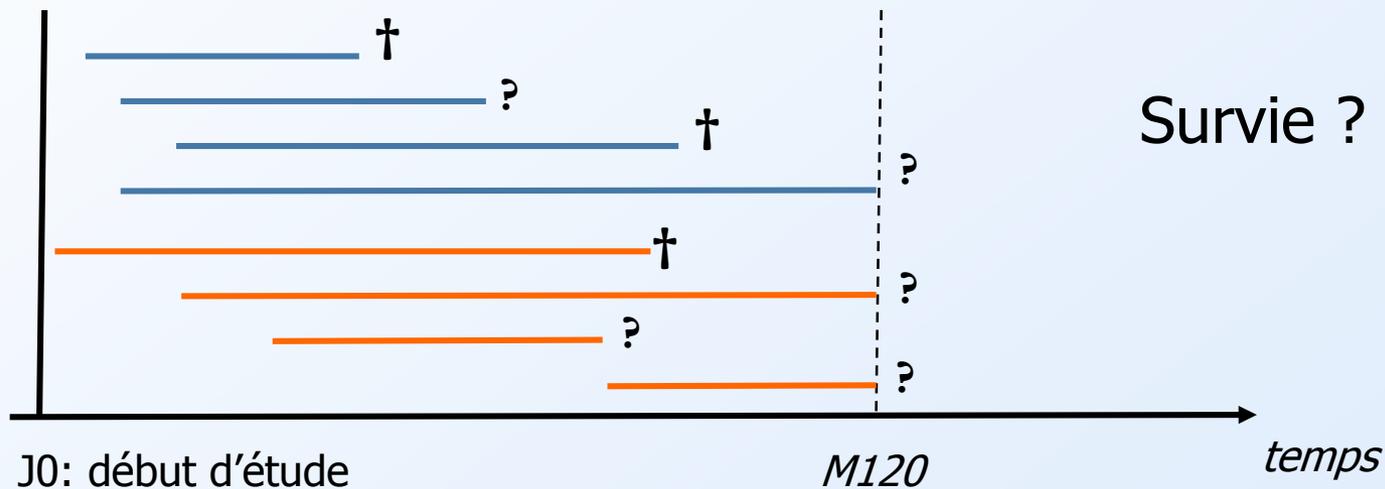
Etude observationnelle 1

- Survie de 200 employés exposés à 2 «carcinogènes»
 - J0 : début d'étude lors de la création de l'entreprise
 - Suivi incomplet
 - Analyse au bout de 10 ans
 - Perdus de vue



Etude observationnelle 2

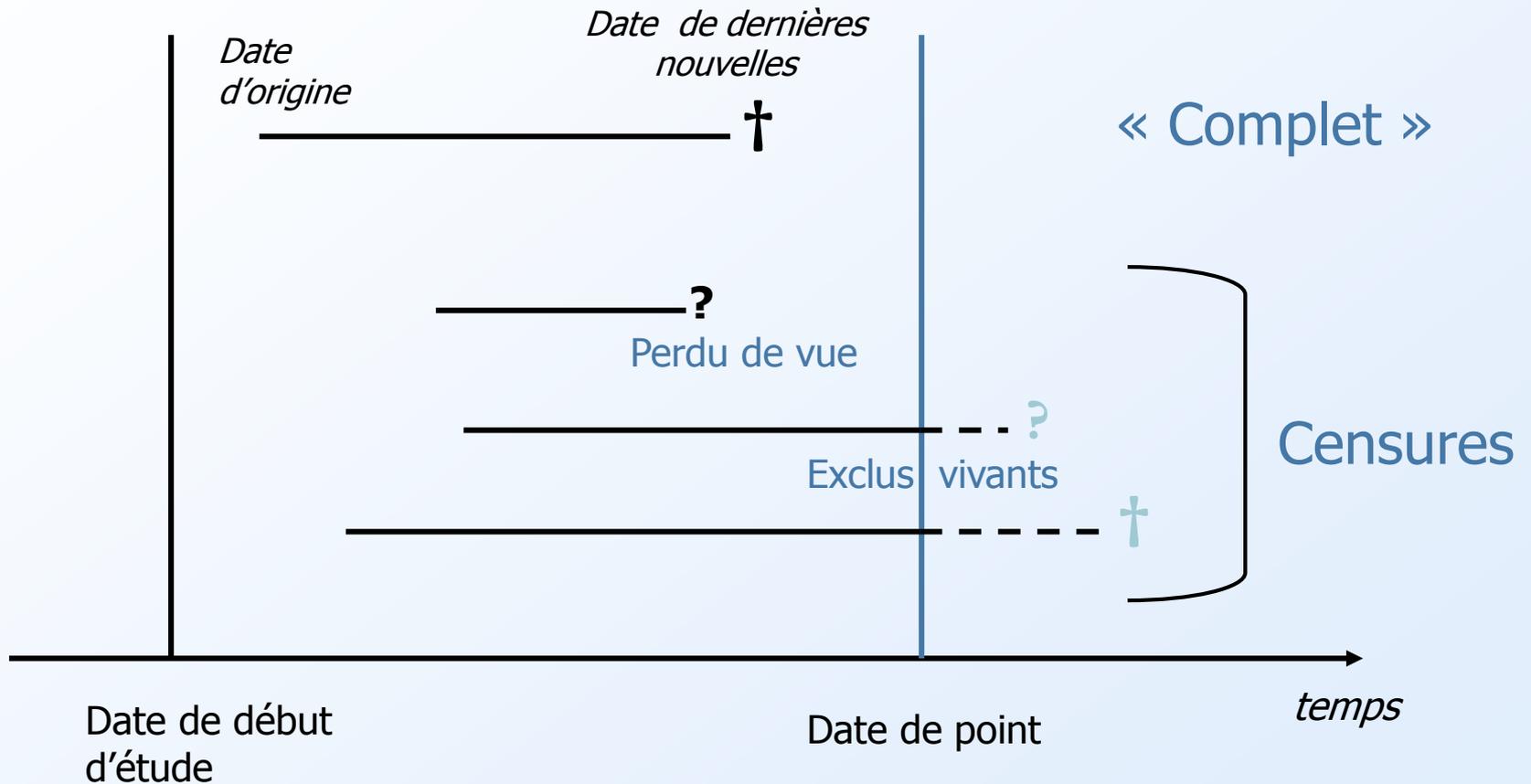
- Survie de 200 employés exposés à 2 «carcinogènes»
 - J0 : début d'étude puis inclusion de tout les employés qui entrent dans l'entreprise
 - Suivi incomplet
 - Analyse au bout de 10 ans
 - Perdus de vue



Problématique de la survie

- En pratique clinique :
 - Inclusion au cours du temps
 - Durées d'observation inégales entre les sujets
 - Analyse à une date donnée + Perdus de vue
 - L'événement attendu peut ne pas survenir dans la période de surveillance
- « Données censurées »

Censures



Dates

- Date d'origine :
 - date de commencement de la surveillance
 - *date de randomisation, d'opération, de début du traitement, du diagnostic de la maladie...*
 - le plus souvent différente pour chaque malade
- Date des dernières nouvelles :
 - date la plus récente à laquelle on a pu avoir des nouvelles du sujet quant au critère étudié (vivant/décédé, surdité/non surdité...)
 - date de la dernière consultation (sujets encore vivants) ou date de décès (sujets décédés)
 - A cette date correspond pour chaque sujet un état qui correspond au critère étudié (vivant/décédé...)

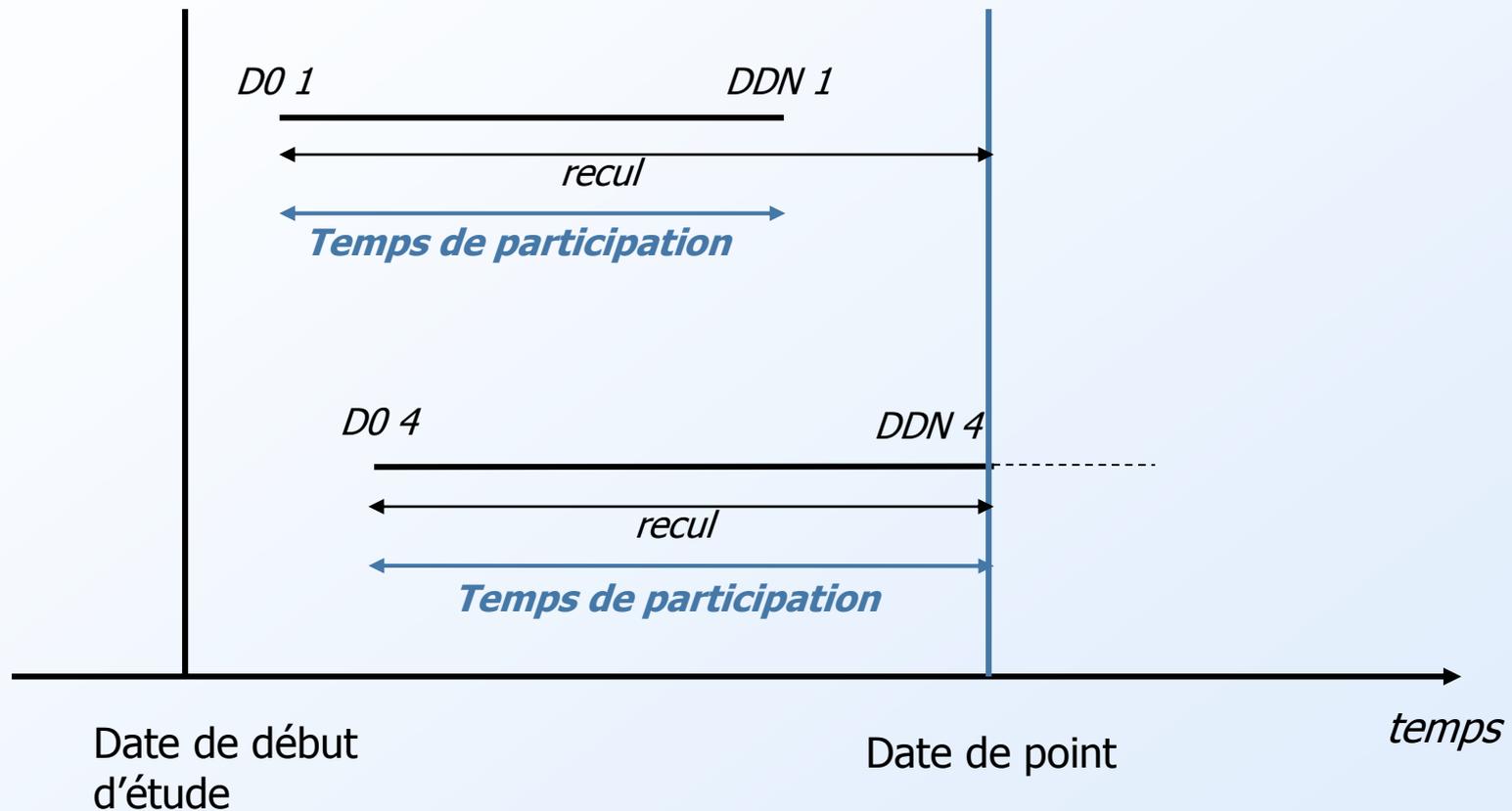
Délais

- Recul :
 - délai entre date d'origine et date de point.
 - situe le sujet dans le temps par rapport à la date de l'analyse
 - Les sujets qui ont un recul identique ont la même date d'origine
- Temps de participation +++
 - délai qui correspond à toute la durée du suivi
 - utilisé pour établir la courbe de survie
 - Si $DDN < \text{date de point}$: $TP = DDN - DO$
 - Si $DDN \geq \text{date de point}$: $TP = DP - DO$

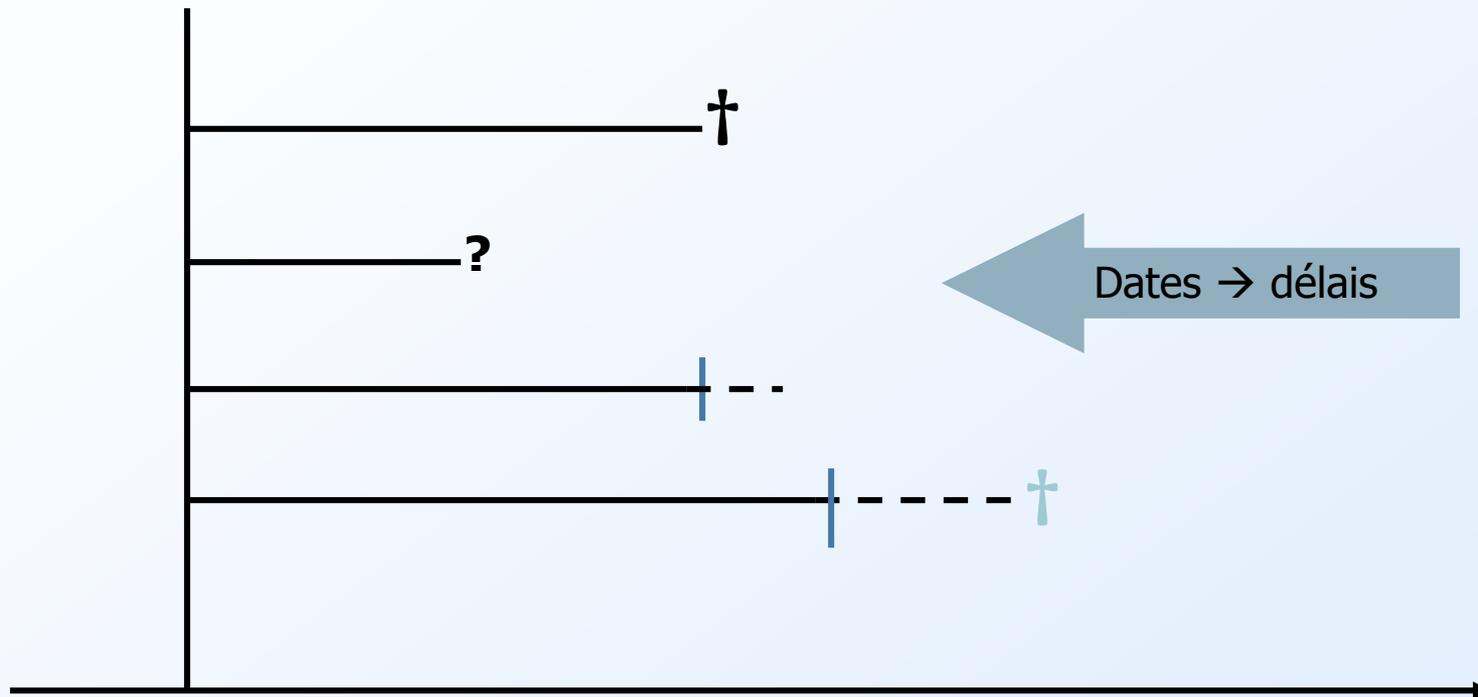
Censure

- **Sujet décédés**
 - TP = durée de survie
- **Sujet vivant**
 - TP < durée de survie
 - Données « censurées à droite »
 - 2 possibilités:
 - perdus de vue
 - échappent à la surveillance dont ils devraient faire l'objet
 - dénombrer+++, car les analyses peuvent être faussées
 - exclus vivants
 - suivis régulièrement et vivants à la date de point

Définitions



Transformation



Champ d'application

- Large
- Objectif :
 - Descriptif pour un groupe de sujets étudié
 - Prédicatif pour une population dont le groupe de sujets étudié est représentatif
 - Comparatif
 - Le décès, critère objectif et précis de jugement, se prête bien aux comparaisons dans les domaines de la recherche thérapeutique et épidémiologique

« Les survies »

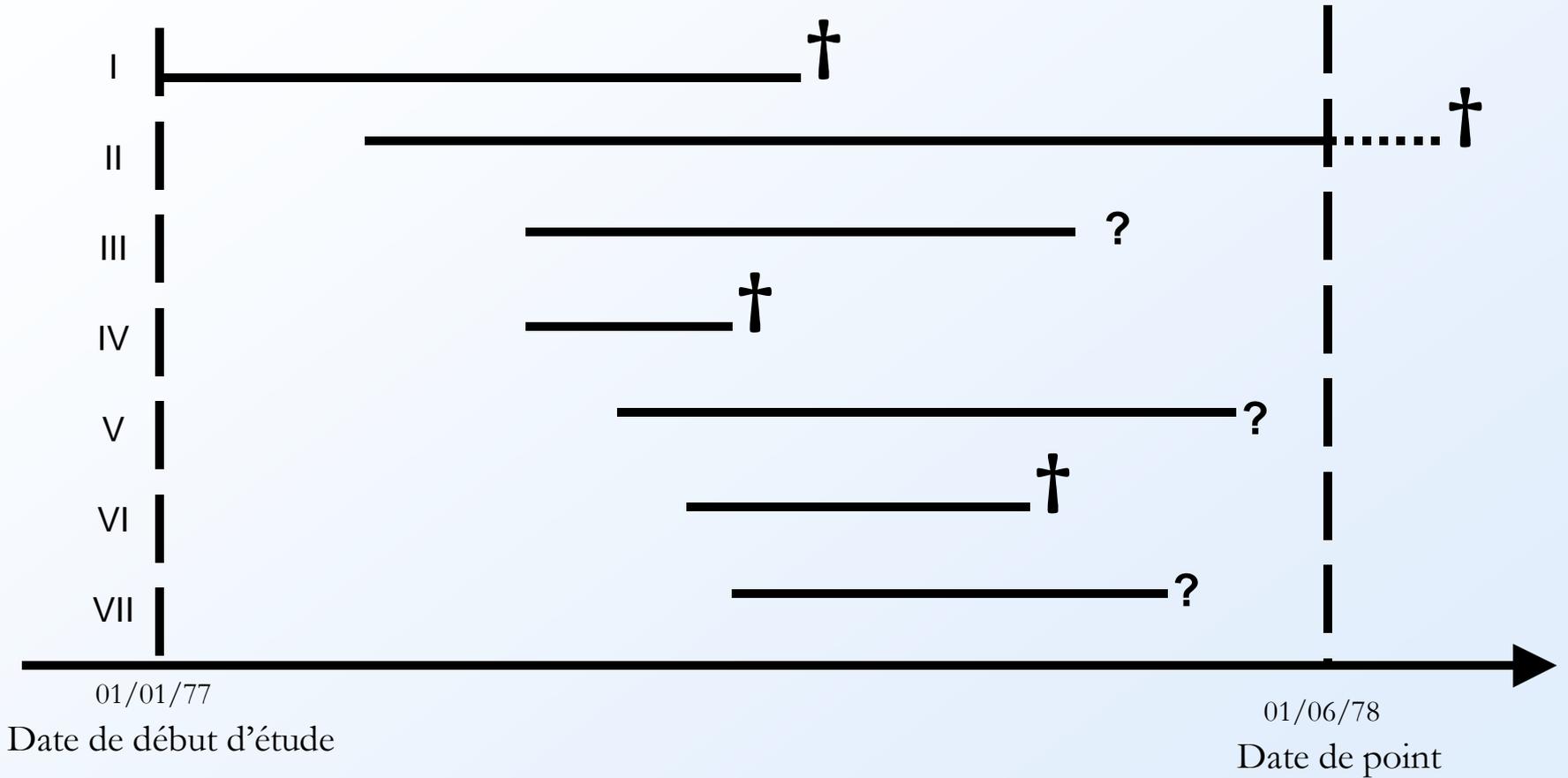
- **Survie globale**
 - Évènement = décès
- **Survie spécifique**
 - Évènement = décès attribué (comité indépendant) à la pathologie étudiée
- **Survie sans maladie, sans progression**
 - Évènement = récurrence, progression de la pathologie

Exemple

- étude débutée le 1er janvier 1977 avec une date de point le 1er juin 1978

Sujet	Date d'origine (DO)	Dernières nouvelles (DDN)	Etat à la DDN	Etat à la date de point	Temps de participation	Recul (01/06/78-DO)
I	01/77	10/77	DCD	DCD	9	17
II	03/77	07/78	DCD	VV	15	15
III	05/77	02/78	VV	?	9	13
IV	05/77	08/77	DCD	DCD	3	13
V	06/77	05/78	VV	?	11	12
VI	07/77	01/78	DCD	DCD	6	11
VII	08/77	03/78	VV	?	7	10

Graphiquement



Censures

- Sujets II,III,V,VII

- sujet II : exclu-vivant

- on ne tient pas compte de ce qui se passe après la date de point puisque la surveillance est censée s'arrêter au 01/06/78 date de l'analyse

→ considéré vivant à la date de point

- sujets III,V,VII : perdus de vue

- statut inconnu à la date de point

Estimation de survie

Repose sur les probabilités conditionnelles

soit S_1, S_2, \dots, S_n les probabilités de survie à 1, 2, ...n ans

$S_{2/1}$ la probabilité de vivre 2 ans, pour les sujets ayant vécu 1 an : vivre 2 ans = avoir vécu 1 an **et** vivre la 2^e année

$P(\text{vivre 1 et 2 ans}) = P(\text{vivre 1 an}) \times P(\text{vivre 2 ans/ vécu 1 an})$

$$S_2 = S_1 \times S_{2/1}$$

et de façon plus générale

$$S_n = S_1 \times S_{2/1} \times S_{3/2} \times S_{4/3} \times \dots \times S_{n/n-1}$$

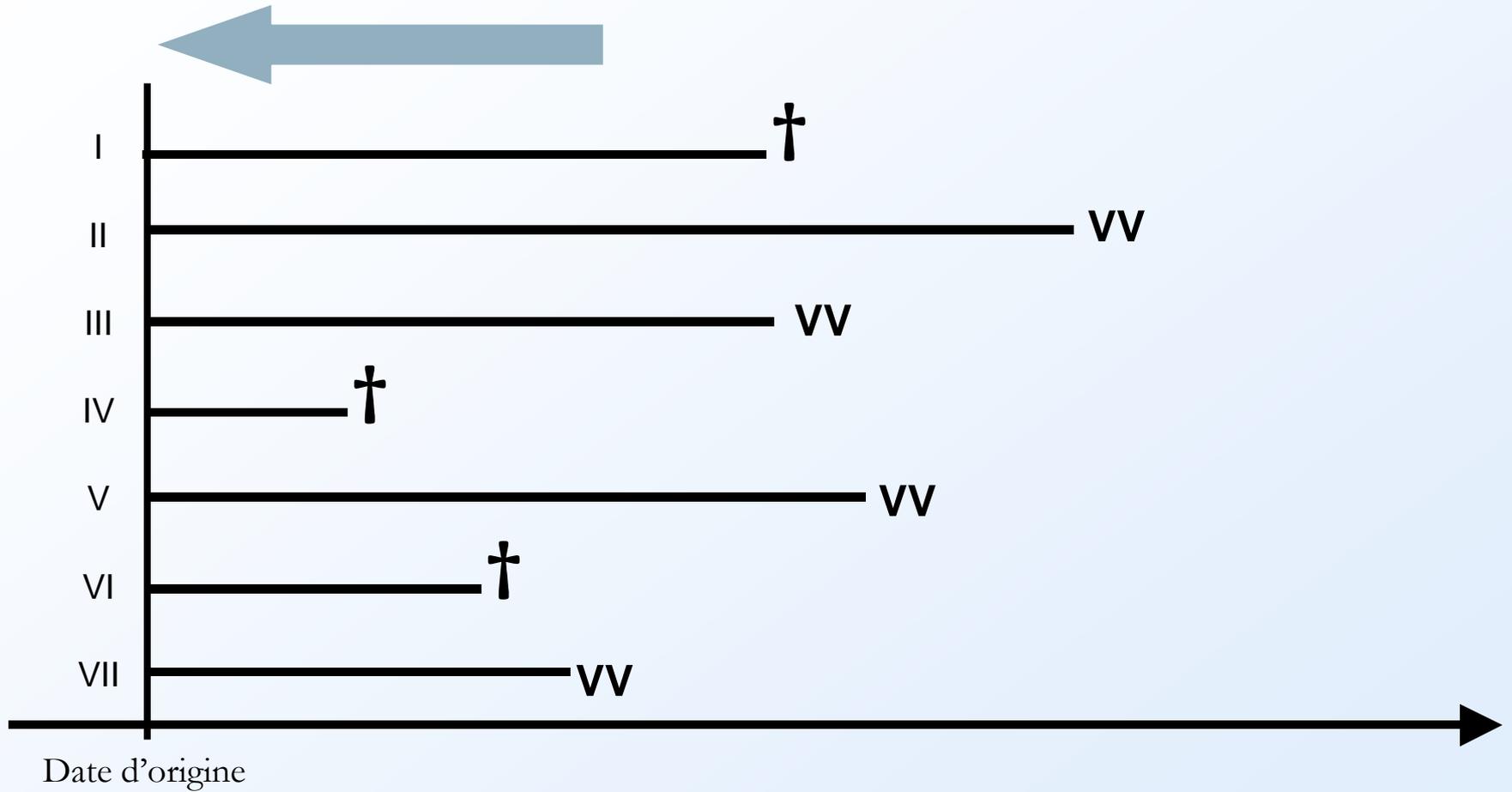
2 méthodes

- Kaplan-Meier +++
 - Calcul à chaque survenue d'évènement
 - Tient compte du jour de survenue des évènements
- Méthode actuarielle
 - Calcul à des intervalles fixes (« dates anniversaires »)
 - Tient compte des évènements survenus dans l'intervalle indépendamment de leur date exacte

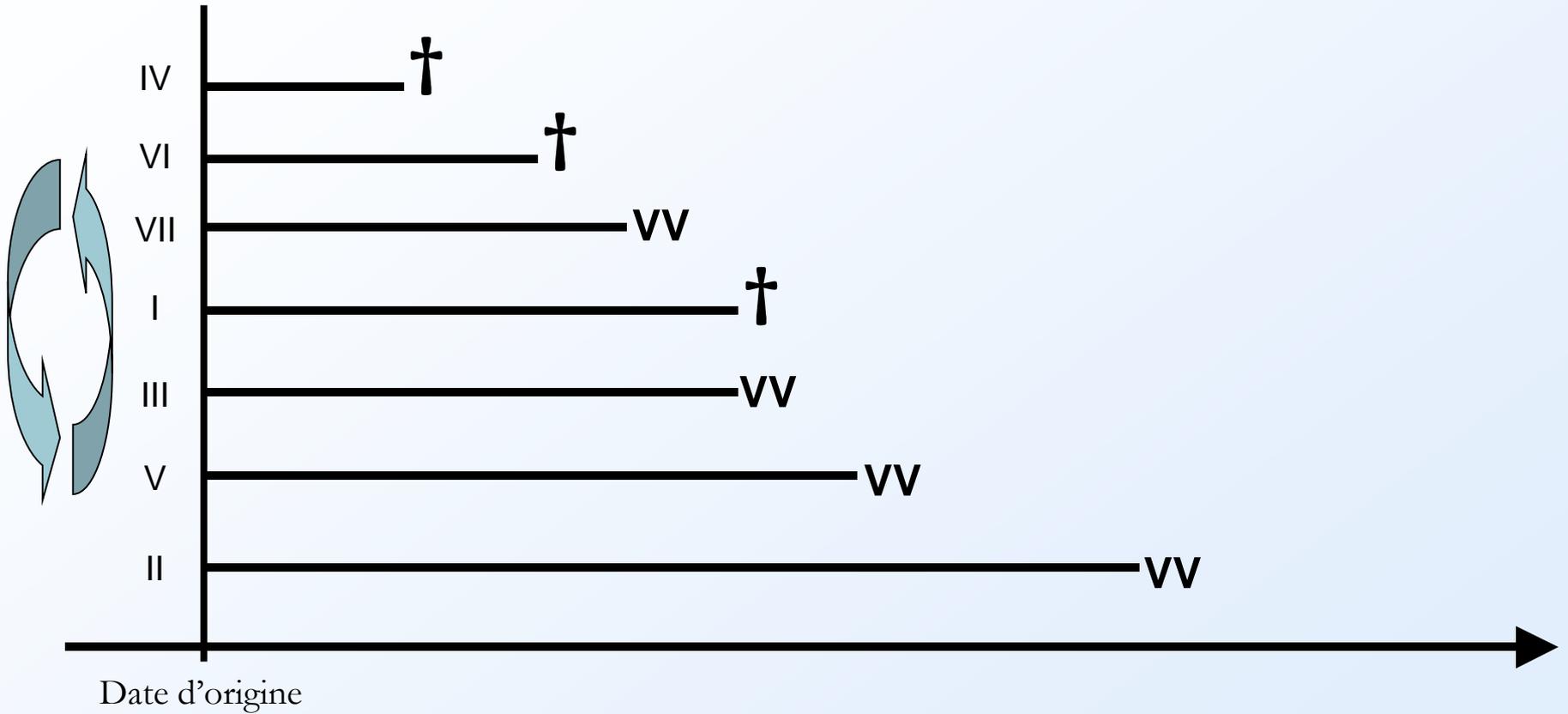
Méthode de Kaplan-Meier

- Calculs des taux de survie et représentation graphique
- Courbes de survie de Kaplan-Meier
 - graphique en marche d'escalier de hauteurs inégales, où la survenue d'un ou plusieurs décès à une même date représente la verticale d'une marche
- A partir des données précédentes
 - nouveau tableau en classant les sujets par temps de participation croissant et en indiquant leur statut final

Graphiquement



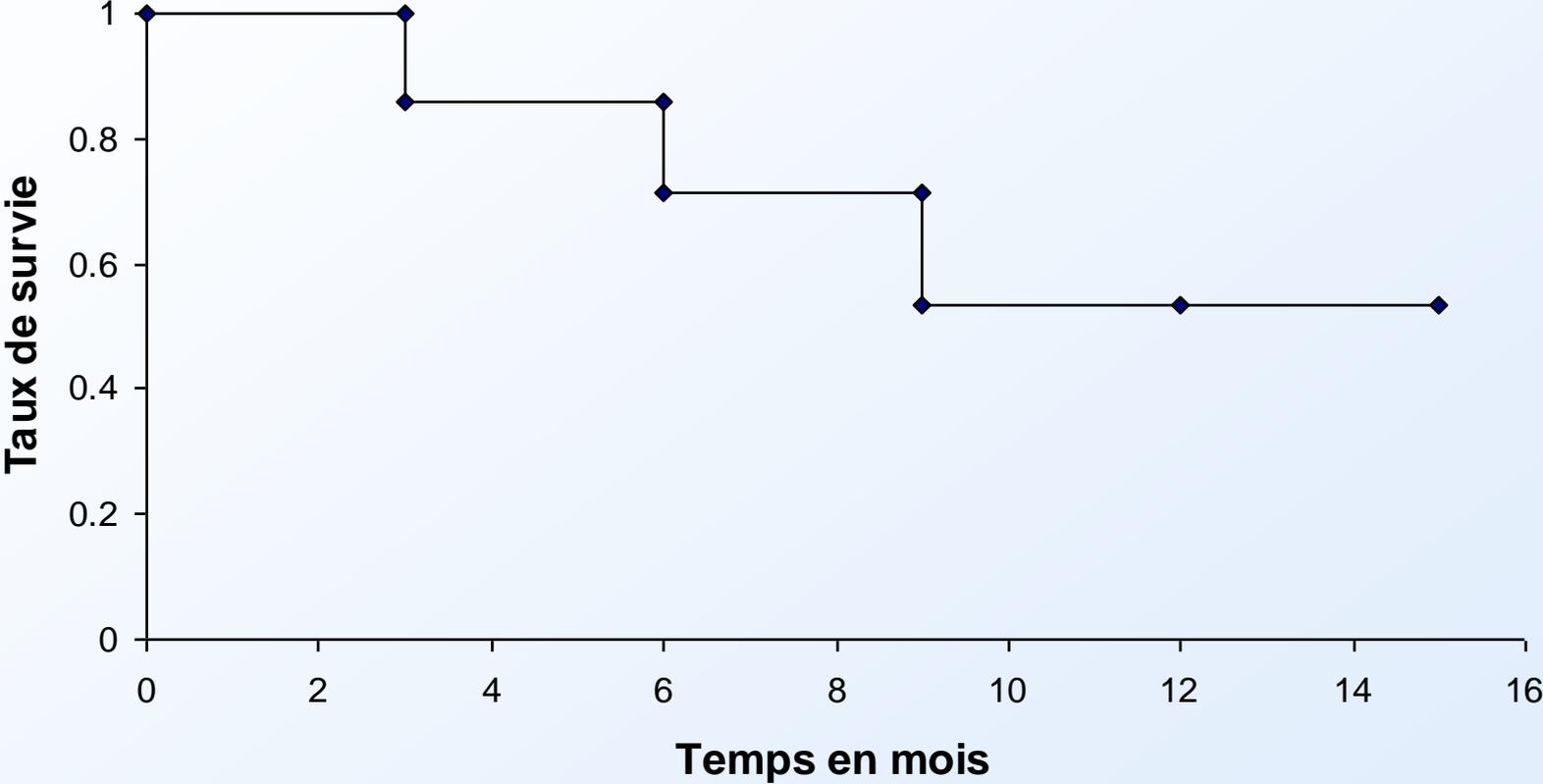
Graphiquement



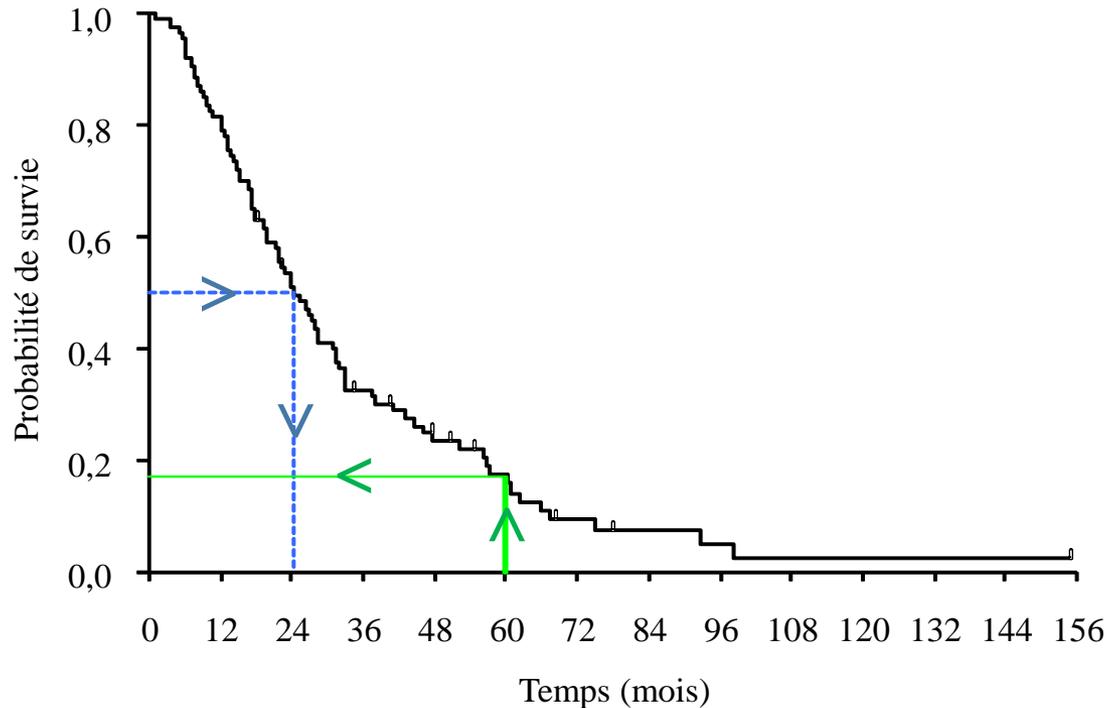
Calculs

Temps de participation	Etat	Vivants au début du temps (a)	Décédés (b)	Probabilité de Survie (a-b)/a	Taux de survie cumulée
3	DCD	7	1	$(7-1)/7=0.857$	0.857
6	DCD	6	1	$(6-1)/6=0.833$	$0.857 \times 0.833 = 0.714$
7	VV	5	0	1	$0.714 \times 1 = 0.714$
9	DCD	4	1	$(4-1)/4=0.75$	$0.714 \times 0.75 = 0.536$
9	VV	3	0	1	0.536
11	VV	2	0	1	0.536
15	VV	1	0	1	0.536

Courbe de Kaplan-Meier



Statistiques

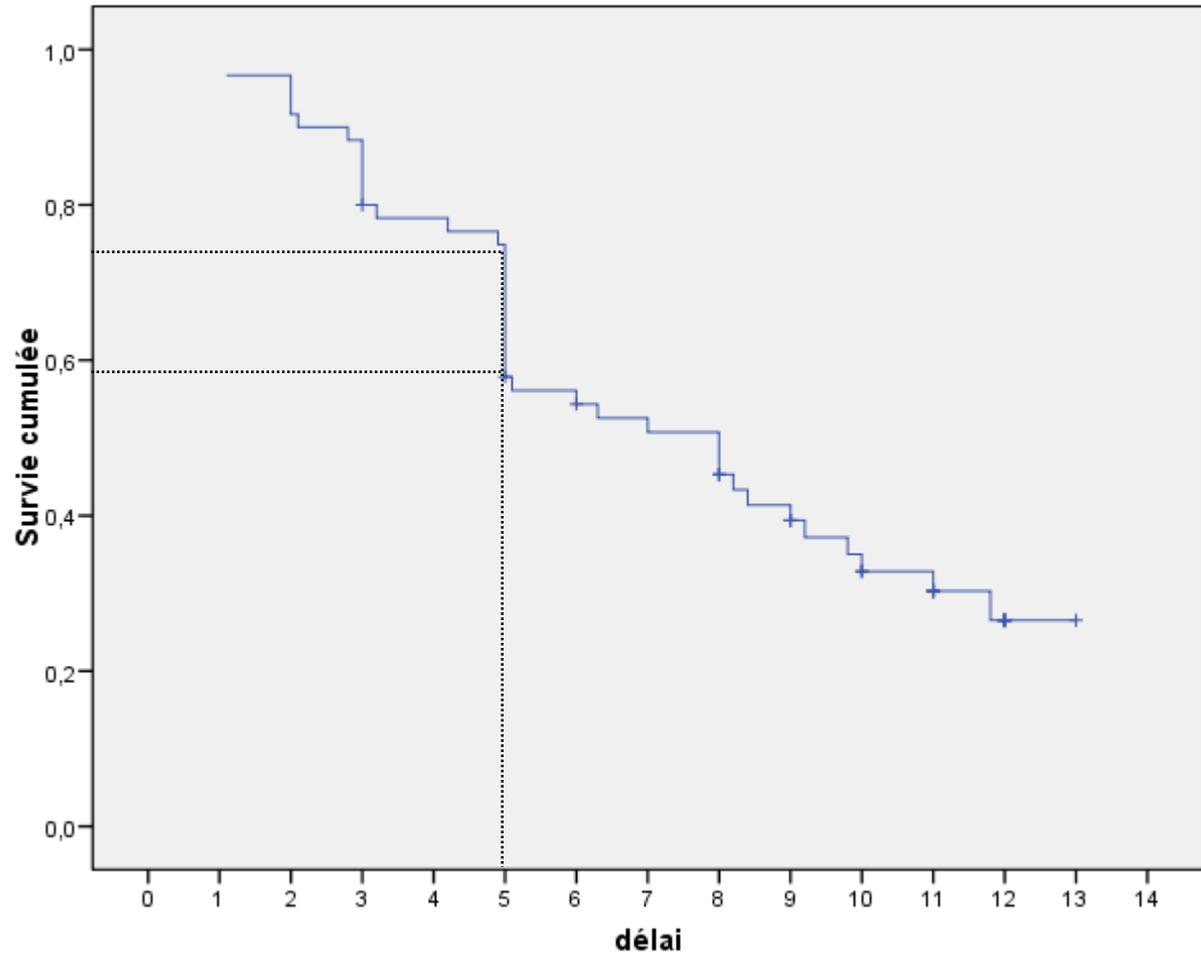


- Médiane de survie = délai pour lequel on observe une mortalité de 50 % de la population de sujets inclus dans l'étude = 24 mois
- Taux de survie à 5 ans = 18%

Limites

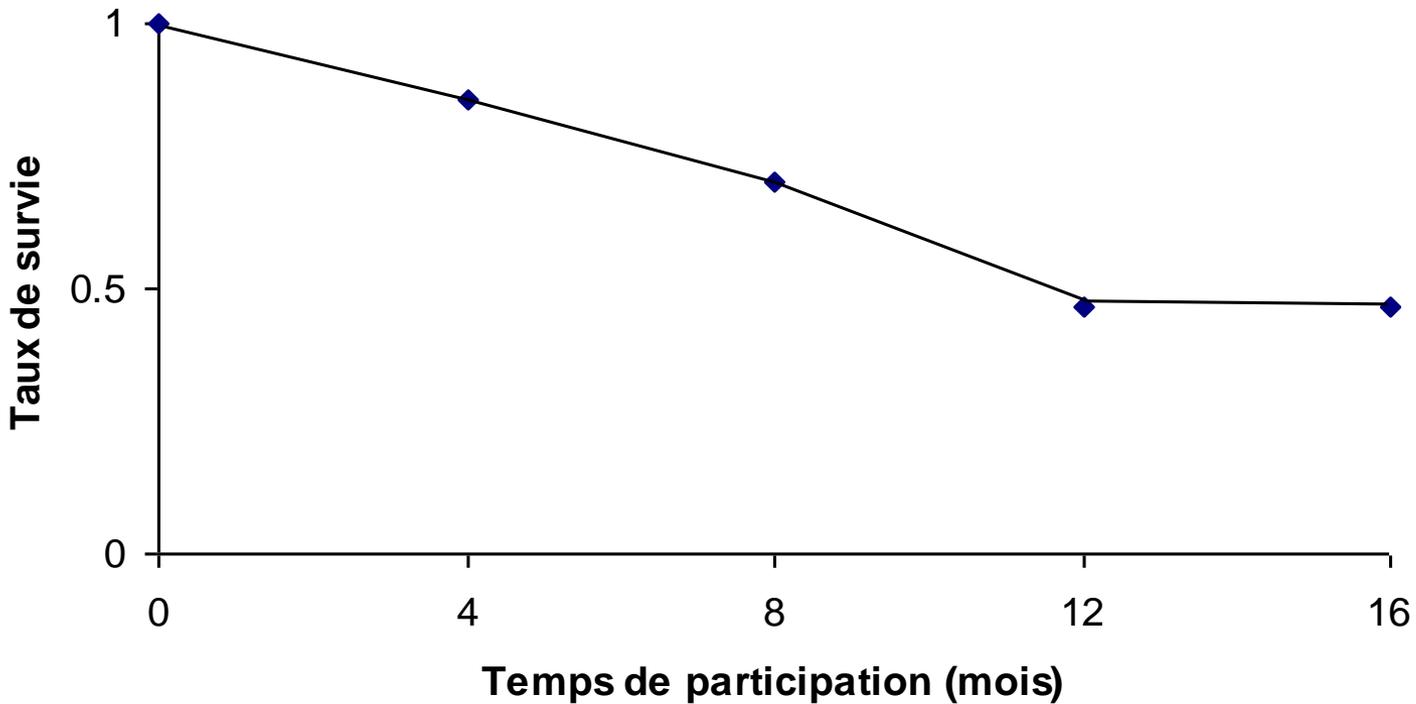
Taux de survie
à 5 ans ???

58% - 75%



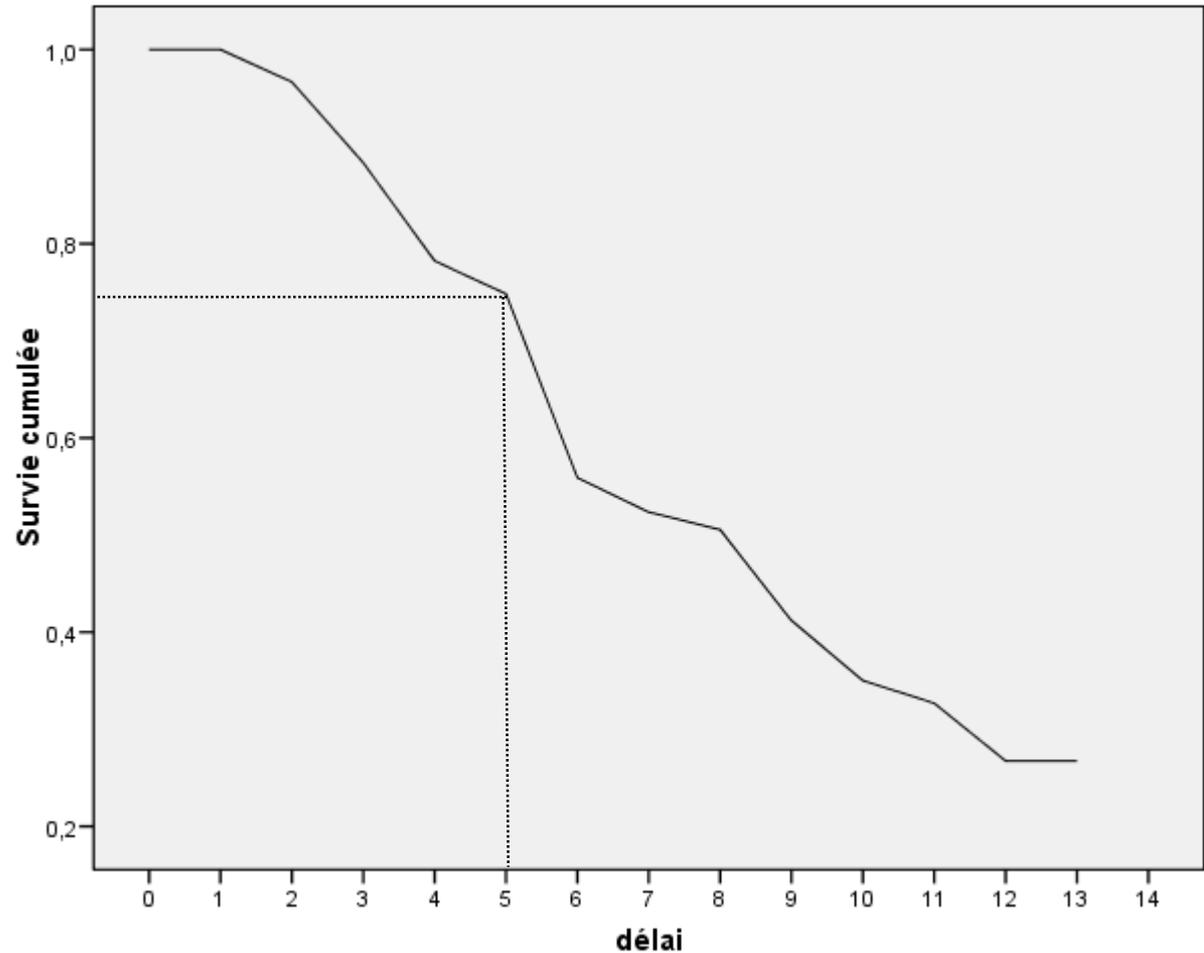
Méthode actuarielle

- Basée sur le découpage arbitraire du temps en intervalles réguliers
- Ex : tous les 4 mois :



Survie actuarielle

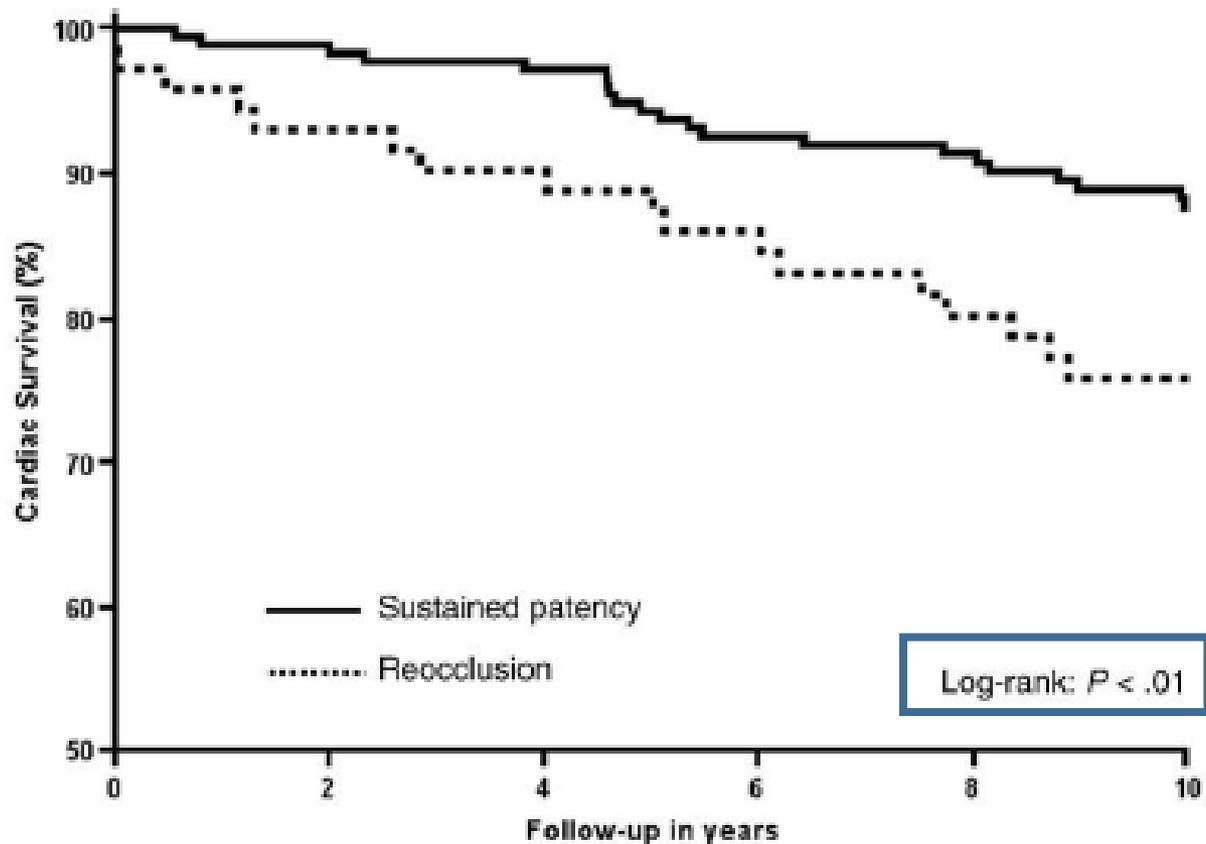
Taux de survie
à 5 ans
= 75%



Test du log-rank

- Comparaison de 2 courbes de survie
- *Ex : comparaison de l'efficacité de deux traitements*
- Test dérivé du test du Chi^2 (variantes : tests de Mantel-Cox, Tarone-Ware, Breslow, ou Peto-Prentice)
- Suppose que les courbes ne se croisent pas

Exemple (Brouwer *Am Heart J* 2008)



Patients at risk

Patent	(n)	177	172	168	157	149	138
Reocclusion	(n)	71	66	64	61	55	52

Ten-year cardiac survival and the impact of sustained coronary patency versus reocclusion.

Modèle de Cox

- Modèle (univarié ou) **multivarié+++**
- Très utilisé en recherche clinique et épidémiologique
 - Ajustement sur des variables pronostiques
 - Identification des associations de variables pertinentes à des fins pronostiques
- Exprime **le risque instantané** de survenue de l'événement en fonction (d'un ou) de plusieurs facteurs explicatifs
 - HR (*hazard ratio*, risque relatif)
 - Hypothèse : ratio constant au cours du temps

Exemple : *(Speltena Eur J Cancer 2003)*

Table 2

Cox regression analysis on time taken by cancer survivors to return to work ($N=214$); forward stepwise regression, with fatigue, depression, physical complaints, age, gender, workload, diagnosis, treatment and gender entered as categorical variables

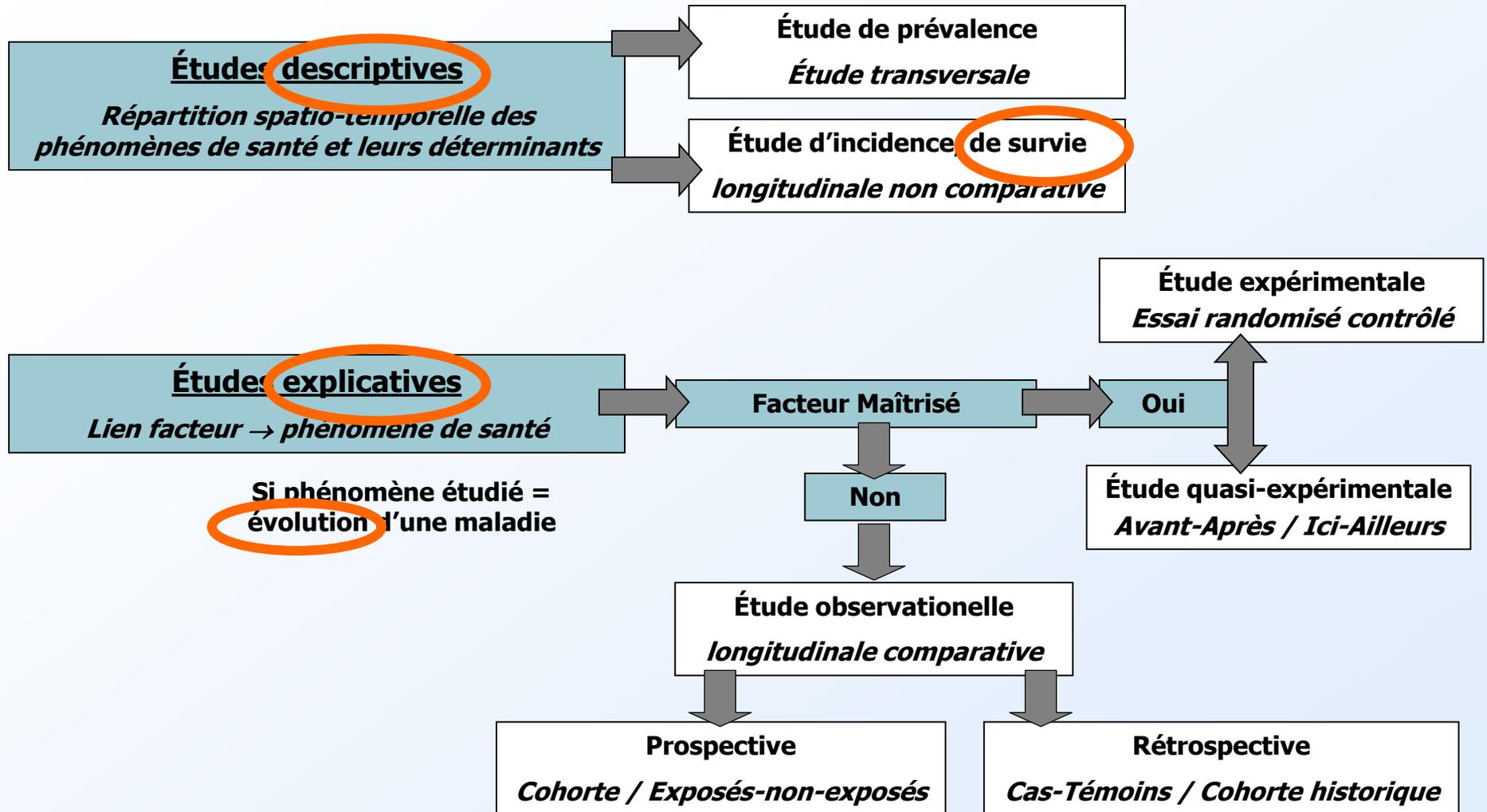
	Time to return to work	
	Hazard ratio	95% CI
Age, 10-year categories	0.76	0.62–0.93
Diagnosis		
Cancer of the male genitals/ urological cancer (<i>reference</i>)	1.00	
Breast cancer	0.45	0.24–0.86
Cancer of the female genitals	0.55	0.33–0.92
Gastrointestinal cancer	0.82	0.43–1.57
Haematology/oncology	0.24	0.10–0.61
Other types of cancer	0.35	0.14–0.84
Treatment		
Surgery only (<i>reference</i>)	1.00	
Surgery/radiotherapy	0.57	0.35–0.91
Surgery/chemotherapy	0.24	0.12–0.48
All other combinations	0.49	0.26–0.95
Physical workload, quartiles	0.81	0.68–0.96
Physical complaints	0.83	0.67–1.01
Depression, quartiles	0.81	0.66–0.99

95% CI, 95% Confidence Interval.

- Recherche de facteurs indépendamment prédictifs de la reprise du travail
- La plupart des facteurs (hormis cancer gastro-intestinal et plainte physique) inclus sont ici significativement liés à une moindre reprise du travail : HR < 1 avec un IC à 95% qui ne contient pas 1

Etudes Pronostiques

Objectif



Etudes pronostiques

- « Suivi » de l'évolution d'un groupe de sujets porteurs d'une affection précise

Objectif :

- Descriptif
 - Délai de survenue d'un événement
 - *Estimation de la survie sans progression de femmes jeunes ayant un cancer du sein*
- Comparatif
 - Recherche de facteurs pronostiques ou prédictifs de survenue d'un événement
 - *Effets de l'exposition aux pesticides sur le délai nécessaire à concevoir*
 - *La chimiothérapie adjuvante améliore t'elle la survie des cancers colorectaux de stade II ?*

Facteur de risque

- Les gens exposés à... sont plus atteints par... que les non exposés
- démarche comparative +++

- But : mettre en évidence l'association entre une exposition (E) et une maladie (M)

- Notion de risque

= Facteur pronostique

- Les gens exposés à... sont plus gravement atteints par... que les non exposés
- Comparative +++
- But : mettre en évidence l'association entre une exposition (E) et un pronostic (T)
- Notion de risque (d'avoir un mauvais pronostic)

Facteur pronostique

- A priori non maîtrisé par l'investigateur
 - Biomarqueur, âge, tabagisme, etc.
- Etude observationnelle +++
 - Favoriser schéma prospectif
 - Contrôles des facteurs de confusion
 - Modèle multivarié (Cox+)
 - Vérification de la reproductibilité
 - Interne : Apprentissage puis validation (par exemple analyse de 2/3 puis 1/3 de l'échantillon)
 - Externe : Autres études

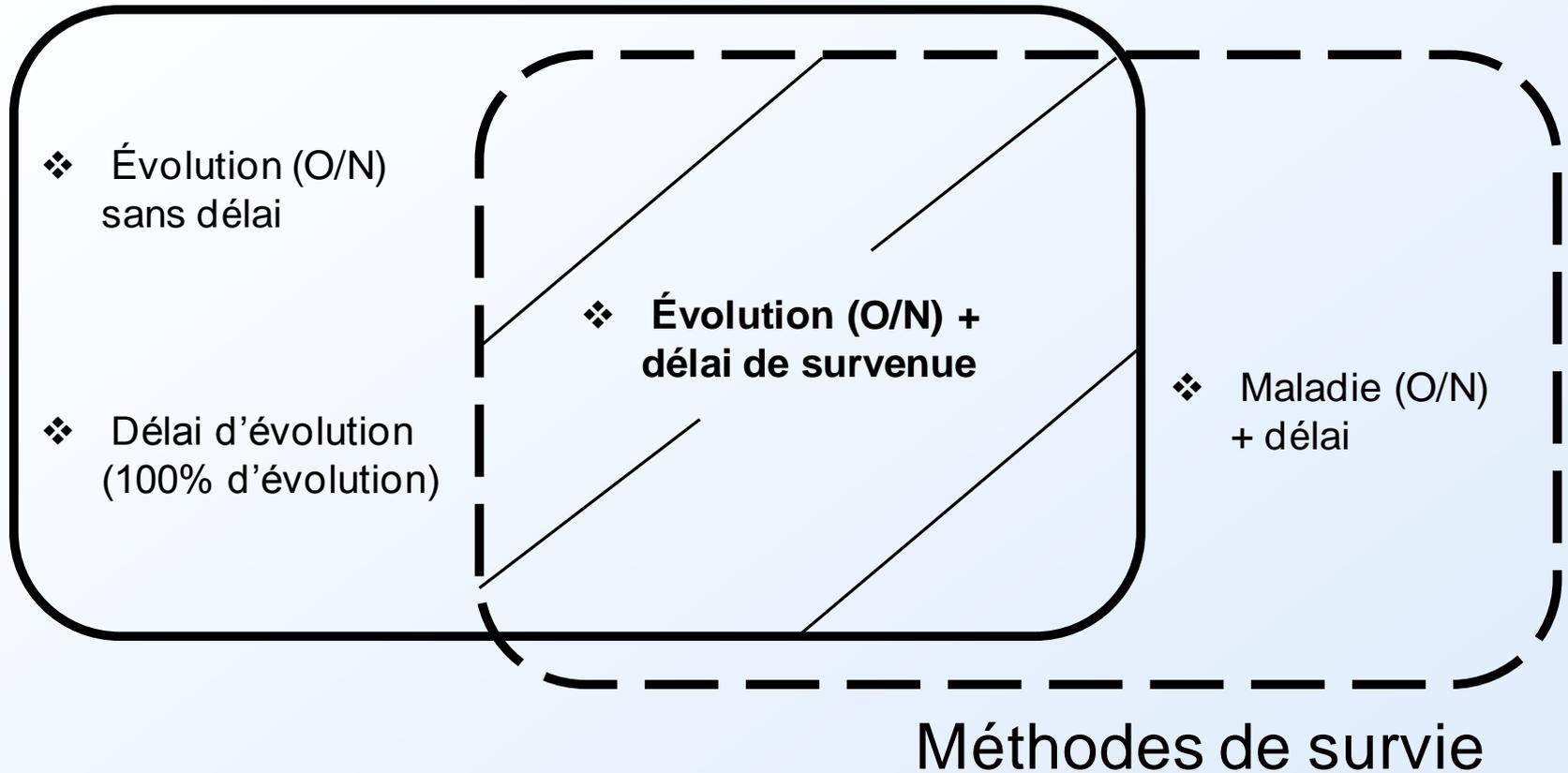
Niveaux de preuve

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés (- Analyse de décision basée sur des études bien menées)	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin	C
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	D Faible niveau de preuve scientifique

(ANAES 2000)

Pronostic et Survie

Études pronostiques



Application

- Survie (décès)+++
- Tout événement survenant au cours du temps dans l'histoire de la maladie
 - Rechute-récidive, guérison-rémission
 - Apparition de complications
 - ...

Méthode

- Objectif ?
 - Descriptif
 - Comparatif
 - Facteur maîtrisé ?

- Critère de jugement
 - Survenue d'un événement
 - Délai de survenue d'un événement constant
 - Délai de survenue d'un événement inconstant (données incomplètes ou censurées)

Lecture critique

- Dépend du type d'enquête +++
 - Descriptive
 - Cas-témoins
 - Exposés/non exposés
 - Essai randomisé

- Spécifique aux données censurées
 - Délais et dates
 - Censures : perdus de vue et exclu-vivants

Sélection des patients

- Homogénéité des malades suivis / stade
- Ex : cohorte recrutement CHU
 - Cas incidents (DO=date Diag.)
≠ Cas prévalents (DO=date 1^{ère} consultation)
- Risque de biais de sélection
 - Sens ?
 - Cas prévalents + graves (recours IIaire)
 - Cas prévalents – graves (survivants)

Choix de la date d'origine

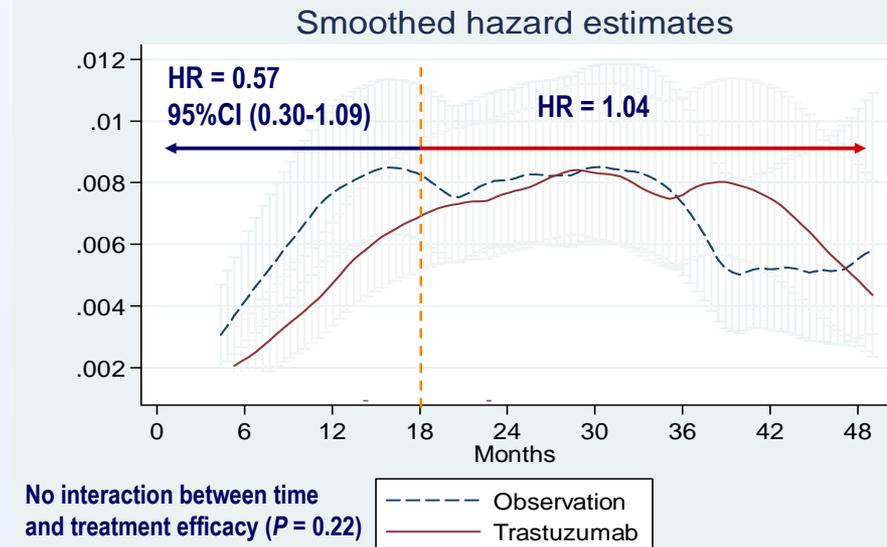
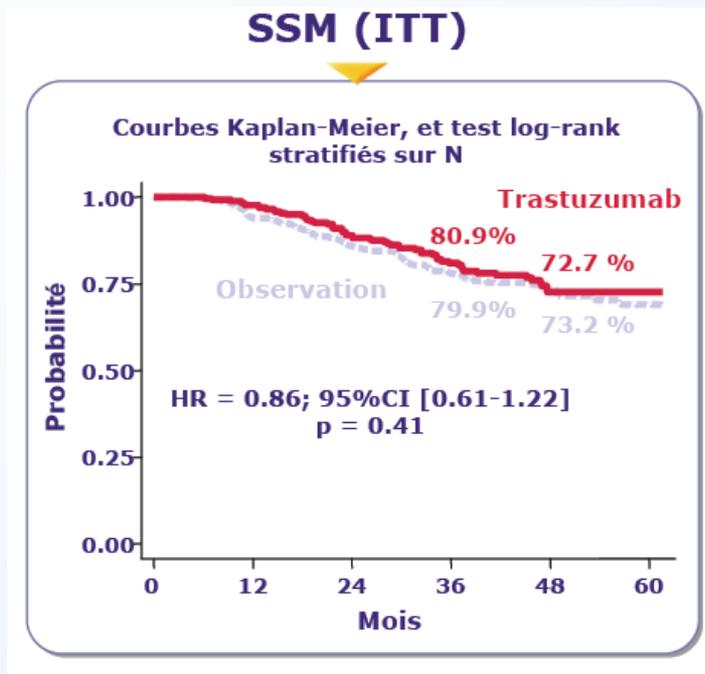
- Date d'origine comparable+++
 - *Ex : chimiothérapie avant ou après chirurgie ?*
 - *date d'origine = date de diagnostic*
(ou de randomisation)
≠ date de début de chimio.
≠ date de chir.
- Attention à la comparabilité des groupes

Critère de jugement principal

- Qualité « habituelle »
 - Cliniquement pertinent, objectif, reproductible, etc.
- Qualité « spécifique »
 - Evènement précisément daté
 - OK pour décès
 - Plus difficile pour la survenue de récurrences, de certaines complications, etc.
 - Critère de substitution
 - Prédicatif (survie sans progression → survie globale)

Suivi dans le temps

- Surveillance identique (aveugle) des groupes comparés
 - Surtout si critère de jugement subjectif et pas précisément daté
- Suivi assez long
 - Risque de bénéfice transitoire



Source : Spielmann M, et al. SABCS 2007

Perdus de vue

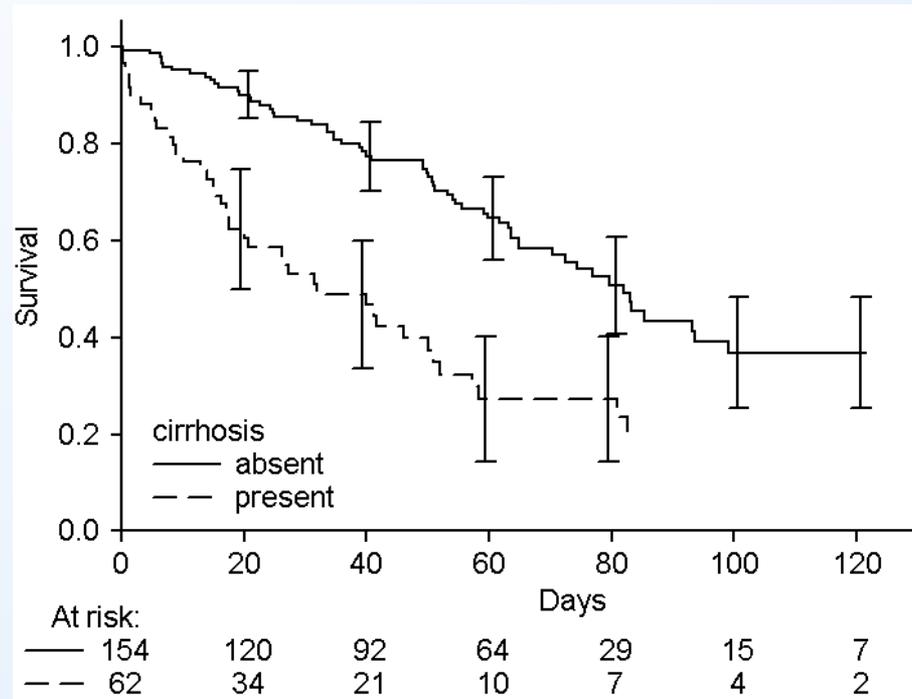
- Attention à ce que les suivis incomplets ne soient pas liées à l'état de santé
 - *Ex : évolution de l'asthme dans une entreprise*
 - *Si les PDV sont nombreux et ont quitté l'entreprise du fait d'un mauvais état de santé l'estimation de l'évolution est faussée*
- Le nombre de perdus de vue doit être systématiquement présenté et discuté lorsqu'il devient élevé

Exclus vivants

- Temps de participation faibles ?
 - Le suivi médian doit être systématiquement présenté et discuté lorsqu'il semble faible en regard du pronostic de la pathologie d'intérêt
 - La puissance statistique des analyse de survie dépend du nombre d'évènements observés (pas seulement du n de patients suivis)

Censures (PDV + EV)

- Précision des courbes de survie ?
 - Indiquer : n de sujets suivis et/ou intervalles de confiance à différent temps et/ou censures
 - Queues de distribution souvent très peu précises



Association → prédiction

- Après étude de l'association (HR, risque relatif)
- Possibilité d'estimer des indicateurs de prédiction :
 - Se, Sp, VP, AUC, etc.
 - cf. études diagnostiques

Score pronostique : Exemple IPSS

- Identification des variables pronostiques → IPSS
- Validation externe et à plus grande échelle
- Modifications → IPSS-R

Table 3. IPSS-R prognostic score values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2%- < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

Table 4. IPSS-R prognostic risk categories/scores

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6

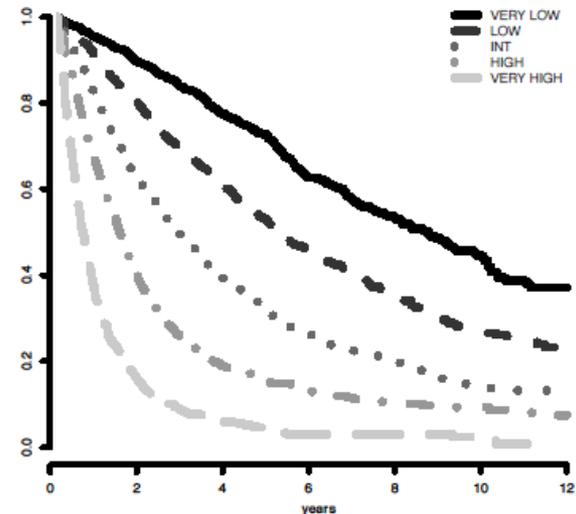


Figure 3. Survival based on IPSS-R prognostic risk-based categories. Survival

Score pronostique : Exemple IPSS

- Continue à évoluer avec évolution des connaissances...

Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes

A Nazha¹, M Narkhede¹, T Radivoyevitch², DJ Seastone¹, BJ Patel², AT Gerds¹, S Mukherjee¹, M Kalaycio¹, A Advani¹, B Przychodzen², HE Carraway¹, JP Maciejewski² and MA Sekeres¹

The Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) was developed for untreated myelodysplastic syndrome (MDS) patients based on clinical data. We created and validated a new model that incorporates mutational data to improve the predictive capacity of the IPSS-R in treated MDS patients. Clinical and mutational data from treated MDS patients diagnosed between January 2000 and January 2012 were used to develop the new prognostic system. A total of 508 patients were divided into training (n = 333) and validation (n = 175) cohorts. Independent significant prognostic factors for survival included age, IPSS-R, *EZH2*, *SF3B1* and *TP53*. Weighted coefficients for each factor were used to build the new linear predictive model, which produced four prognostic groups: low, intermediate-1, intermediate-2 and high with a median overall survival of 37.4, 23.2, 19.9 and 12.2 months, respectively, $P < 0.001$. Significant improvement in the C-index of the new model (0.73) was observed compared with the IPSS-R (0.69). The new model predicted outcome both in a separate validation cohort and in another cohort of patients with paired samples at different time points during their disease course. The addition of mutational data to the IPSS-R makes it dynamic and enhances its predictive ability in treated MDS patients regardless of their initial or subsequent therapies.

Leukemia (2016) 30, 2214–2220; doi:10.1038/leu.2016.138